



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 100 24 363 A 1**

⑤① Int. Cl.⁷:
G 02 C 7/04

⑦① Aktenzeichen: 100 24 363.0
⑦② Anmeldetag: 17. 5. 2000
⑦③ Offenlegungstag: 29. 11. 2001

DE 100 24 363 A 1

⑦① Anmelder:
Wöhlk Contact-Linsen GmbH, 24232 Schönkirchen,
DE

⑦④ Vertreter:
Maiwald Patentanwalts-GmbH, 20095 Hamburg

⑦② Erfinder:
Polzhofer, Kurt, Dr., 24232 Schönkirchen, DE;
Herter, Kerstin, 24582 Bordesholm, DE

⑤⑥ Entgegenhaltungen:
DE 41 23 893 A1
CH 4 79 881

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Silberimprägnierte Kontaktlinse

⑤⑦ Um eine Hydrogel-Kontaktlinse dauerhaft mit Silber antimikrobiell zu imprägnieren, wird vorgeschlagen, die Kontaktlinse zunächst mit Silbernitratlösung zu behandeln und anschließend mit einer Natriumdithionitlösung, unter Ausfällung von Silbersulfid. Derart ausgefälltes Silbersulfid bindet sich derart fest im Hydrogel, dass es auch bei Dampfsterilisation und langer Lagerung mit Kochsalz nicht ausdiffundiert.

E 100 24 363 A 1

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine silberimprägnierte Kontaktlinse sowie ein Verfahren zur Silberimprägnierung einer solchen Kontaktlinse.

[0002] Kontaktlinsen, insbesondere weiche, poröse, sauerstoffdurchlässige, unter Formerhalt quellfähige Kontaktlinsen aus Hydrogel-Material, sind besonders anfällig gegenüber einer Kontamination durch Mikroben, wie Viren, Bakterien und Pilzen, welche sich nicht nur auf der Oberfläche der Linse sondern auch im Linsenmaterial einnisten und auf diese Weise ins Auge gelangen können. Bei längerem Gebrauch können sich daher zwischen der Kontaktlinse und der Hornhaut Mikroben ansiedeln und vermehren, was zu schweren Augenentzündungen führen kann. Deshalb werden Kontaktlinsen bei Nichtgebrauch vorbeugend in einer antimikrobiellen Lösung aufbewahrt. Es wurde auch versucht, Kontaktlinsen selbst mit Silber zu imprägnieren, um diese auch während des Gebrauchs vor Mikrobenwachstum zu schützen.

[0003] So ist es aus der DE-A-41 23 893 bekannt, einen antibakteriellen, silberhaltigen Ionenaustauscher auf Keramikbasis insbesondere Hydroxylapatit in den Kontaktlinsenwerkstoff einzuarbeiten oder auf die Oberfläche der fertigen Kontaktlinse aufzutragen. Dies hat jedoch den Nachteil, dass die Linsenoberfläche uneben werden kann. Auch kann die Linse selbst opak werden und eintrüben. Darüberhinaus ist das Verfahren aufwendig.

[0004] Aus der WO89/02498 ist es bekannt, allein zu kosmetischen Zwecken eine Hydrogel-Kontaktlinse an der Aussenseite mit einer Silbernitratlösung zu besprühen und sie dann zur Ausfällung des Silbers in eine Kochsalzlösung zu tauchen. Nach Belichtung ergibt sich an der Aussenseite ein sichtbarer Silbersalzniederschlag, der unter Lichteinfluss zu einer opaken Kolorierung der Kontaktlinse führt. Der so erhaltene Silberniederschlag ist zwar beständig gegenüber der Tränenflüssigkeit und dem wiederholten Schließen bzw. Öffnen der Augenlider. Mit der Zeit kann er sich jedoch, insbesondere bei Aufbewahrung in einer Kochsalzlösung oder bei Dampfsterilisation, von der Kontaktlinse lösen und ist daher auf Dauer nicht immer ausreichend haltbar.

[0005] Die US 4 634 449 zeigt ein ähnliches Verfahren, bei dem eine Hydrogel-Kontaktlinse mit Silbernitrat behandelt und das Silber mittels Salzlösung als Silbersalz ausgefällt wird, wiederum allein mit dem Ziel, die Kontaktlinse aus kosmetischen Gründen sichtbar einzufärben. Ein weiteres Ziel ist dabei die Lichttransmission zu reduzieren, um somit ananalog einer Sonnenbrille den Sehkomfort beim Tragen zu erhöhen.

[0006] Aus der GB 2 202 962 A ist schließlich ein Verfahren bekannt, in Hydrogel-Kontaktlinsen opak gefärbte Bereiche zu erzeugen, indem man die Kontaktlinse mit Silbernitrat behandelt und anschließend das Silber mittels Ascorbinsäure oder Formaldehyd ausfällt.

[0007] R. Schweißfurt und B. Wunn beschreiben in Kontaktologia 7D (1985), Seite 144-147 die Verwendung von Silber in Kontaktlinsenbehältern. Dabei wird beschrieben, dass sich durch die Aufbewahrung von Kontaktlinsen in versilberten Behältern und/oder durch die Zugabe von Silberwolle in die Aufbewahrungsbehälter Testorganismen abtöten lassen, was es ermöglicht, Kontaktlinsen konservierungsfrei aufzubewahren.

[0008] Es hat sich jedoch gezeigt, dass sich diese Methoden nicht eignen, einer Kontaktlinse dauerhaft eine ausreichende Sterilität zu verleihen. Die Erfindung hat daher zum Ziel, eine Kontaktlinse mit dauerhaft haltbaren antimikrobiellen Eigenschaften, sowie ein Verfahren zu Herstellung einer solchen Kontaktlinse bereitzustellen. Ein weiteres Ziel

der Erfindung ist es, solche Kontaktlinsen bereitzustellen, bei denen die antimikrobielle Ausrüstung die Linse nicht oder in kaum wahrnehmbarer Weise einfärbt.

[0009] Dieses Ziel wird erfindungsgemäß durch eine silberimprägnierte Kontaktlinse erreicht, bei der das Silber amorph oder als schwer lösliches Silbersalz feinstverteilt im Hydrogel-Netzwerk vorliegt.

[0010] Es hat sich nämlich überraschenderweise gezeigt, dass sich die Kontaktlinse dauerhaft, d. h. unter Gebrauchsbedingungen und bezogen auf die Gebrauchsdauer "lebenslang" mit antimikrobiellen Eigenschaften ausrüsten läßt, wenn man diese mit einem löslichen Silbersalz so imprägniert, dass sich das Silber nicht nur an der Oberfläche und den oberflächennahen Bereichen bzw. Schichten befindet, sondern die Hydrogel-Matrix vollkommen durchtränkt und man das so im Hydrogel verteilte lösliche Silbersalz mittels einer Fällungsreagenz zu einem schwer löslichen bzw. unlöslichen Silbersalz ausfällt. Auf diese Weise wird das Silber in der Matrix immobilisiert ohne seine antimikrobielle Wirksamkeit zu verlieren.

[0011] Vorzugsweise sollte dabei die Löslichkeit des Silbersalzes nicht größer sein als diejenige von Silberchlorid. Bevorzugte Fällungsreagenzien sind dabei Halogenid- und/oder Sulfidsalze, wobei die Sulfide besonders bevorzugt sind. Typische Fällungsreagenzien sind dabei Alkali- und Erdalkali-Halogenide, insbesondere Chloride, Bromide und Iodide, wie Natrium- und Kaliumchlorid, Calciumchlorid und Magnesiumchlorid. Typische Sulfide sind reine Schwefelwasserstoff- sowie Metallsulfide, welche schwer lösliche Silbersulfide ausfällen, wie beispielsweise Natriumsulfid. Mit dieser Vorgehensweise wird ein in der Hydrogel-Matrix feinstverteiltes Silbersalz, insbesondere Silbersulfid oder Silberhalogenide erhalten, wobei die Halogenide sich unter Lichteinfluss zumindest teilweise zu amorphem Silber zersetzen. Auch solche mit amorphem Silber ausgerüsteten Kontaktlinsen weisen eine antimikrobielle Wirkung auf.

[0012] Es hat sich nun überraschenderweise gezeigt, dass die so erhaltene antimikrobielle Ausrüstung derart fest in die Kontaktlinsen-Matrix eingebaut ist, dass sie sich auch bei lang andauerndem Gebrauch, einschließlich lang andauernder Aufbewahrung in einer salzhaltigen Pflegeflüssigkeit, nicht aus der Kontaktlinse löst und auch nicht ihre antimikrobielle Wirksamkeit verliert. Im Unterschied zu herkömmlichen, Silberionen enthaltenden Kontaktlinsen ist eine erfindungsgemäße Kontaktlinse sogar mit Dampf sterilisierbar, ohne dass sich das Silbersalz aus der Kontaktlinse löst. Man erhält somit eine "lebenslang" antimikrobiell wirksame Silberimprägnierung der Kontaktlinse. Im Gegensatz zu üblichen Kontaktlinsen ist bei den erfindungsgemäß ausgerüsteten Linsen in der Regel eine laufende antimikrobielle Nachbehandlung, etwa in der Aufbewahrungsflüssigkeit bei Nichtgebrauch nicht notwendig.

[0013] Bevorzugt ist das Silber in Form von Silbersalz, insbesondere Silbernitrat, in die Kontaktlinse eindiffundiert und anschließend mit einer schwefelhaltigen Verbindung, insbesondere Natriumdithionit und/oder Natriumsulfid, ausgefällt. Hierbei entsteht ein Gemisch aus wasserunlöslichen Silberverbindungen, nämlich Silbersulfid sowie auch Silberoxid und reines Silber.

[0014] Besonders dauerhafte antimikrobielle Eigenschaften erhält man, wenn der Silbersulfidanteil des Gesamtsilbers in der Linse zumindest 10-90 Mol-% beträgt, im Falle der Ausfällung von Silbersulfid aus Silbernitrat durch Natriumsulfid 10-100 Mol-%.

[0015] Soll das Silber ausschließlich als antimikrobieller Wirkstoff in eine nur zu optischen Korrekturzwecken dienende Kontaktlinse eingebracht werden, genügt eine Gesamtsilberkonzentration, welche die Kontaktlinse nicht

sichtbar färbt. Sollen etwa aus kosmetischen Gründen die Augen dunkler erscheinen, kann die Silberkonzentration auch erhöht sein, wobei die Kontaktlinse noch insgesamt durchsichtig ist.

[0016] Bei der Ausfällung von Silbersulfid kann je nach Anwendungszweck, insbesondere bei sichtbarer Silberkonzentration, die Imprägnierung auch dauerhaft haltbare partielle Markierungen oder Muster bilden, etwa kosmetische Muster, die z. B. die Augen "erstrahlen" lassen oder die natürliche Augenfarbe hervorheben oder andersfarbig erscheinen lassen. Es besteht auch die Möglichkeit, ggf. zusätzlich zur flächigen Silberimprägnierung der Linse, jedoch mit höherer Konzentration, sichtbare Markenzeichen, Buchstaben, Bilder, Schriftzüge oder Identifikationszahlen in die Linse zu imprägnieren. Hierzu kann das Silbersalz und/oder das ausfällende Reagenz musterartig aufgetragen, etwa aufgepunktet oder aufgesputtert werden.

[0017] Ein erfindungsgemäßes, antimikrobielles Imprägnierungsverfahren für eine Kontaktlinse, insbesondere eine Hydrogel-Kontaktlinse, beinhaltet die Schritte:

A) Behandeln der Kontaktlinse mit Silbersalz, insbesondere Silbernitrat, und anschließend

B) Behandeln der Kontaktlinse mit einer Halogen-haltigen und/oder Schwefel-haltigen Verbindung, insbesondere mit Natriumdithionit und/oder Natriumsulfid, unter Bildung von Silberdithionit bzw. Silbersulfid.

[0018] Bevorzugt wird die Kontaktlinse im nichtgequollenen Zustand mit Silbersalz behandelt, wodurch sich – je nach pH-Wert – die Behandlungsdauer auf eine Sekunde bis zwei Minuten verkürzen lässt. Grundsätzlich ist dieser Behandlungsschritt auch bei gequollenen Kontaktlinsen möglich, wozu aber eine wesentlich längere Behandlungsdauer, etwa 0,5 bis 2 Stunden, notwendig ist.

[0019] Zum Erhalt einer unsichtbaren Imprägnierung wird die Kontaktlinse bevorzugt mit einer 0,001–0,5 Gew.-%igen, zweckmäßigerweise 0,01–0,1 Gew.-%igen, insbesondere mit einer 0,02–0,06 Gew.-%igen Silbernitratlösung behandelt, wobei eine 0,03–0,05 Gew.-%ige Lösung besonders bevorzugt ist.

[0020] Bei gequollenen Linsen können auch sehr viel höhere, etwa 10–30 Gew.-%ige Konzentrationen verwendet werden, um in diesem Fall die Behandlungsdauer nicht übermäßig lang werden zu lassen. Bevorzugt wird die Kontaktlinse in eine Silbersalzlösung eingetaucht, wobei das Silbersalz jedoch auch – je nach Anwendungsfall – aufgesprüht werden kann.

[0021] Zur Ausfällung des Silbersulfids bzw. -Halogenids wird bevorzugt die Kontaktlinse in eine Halogenid-haltige und/oder Sulfid-haltige Lösung getaucht, wobei aber auch hier eine Sprühbehandlung Anwendung finden kann. Das durch die Behandlung ausgefällte Silbersulfid, -Halogenid, -Oxid bzw. das amorphe Silber ist dermaßen fest im Hydrogel gebunden, dass es auch bei einer Dampfsterilisation, etwa bei einer Temperatur im Bereich von 110–120°C über 15–20 Minuten, und bei monatelanger Lagerung in 0,9%iger Kochsalzlösung, in der Kontaktlinse verbleibt. Auch bei langer Lagerung, etwa über ein Jahr, behält die Linse ihre Silberimprägnierung bei und verbleibt ohne Nachbehandlung steril. Zusätzliche antimikrobielle Pflegemittel sind nicht notwendig, was wiederum das Auge entlastet, weil es dann nicht mit solchen Pflegemitteln in Kontakt kommt und hierdurch Allergien vermieden werden.

[0022] Nachfolgend wird die Erfindung anhand von bevorzugten Ausführungsbeispielen erläutert.

Beispiel 1

[0023] Auf die Oberfläche einer trockenen Hydrogel-Kontaktlinse vom Typ Weflex 55 (55% Wassergehalt, nichtionisch, Fa. Wöhlk, Kiel/Deutschland) wurden 30 µl einer 0,0425 Gew.-%igen wässrigen Silbernitratlösung (Fluka Nr. 10220) mit Hilfe einer Mikropipette aufgetragen und bei Raumtemperatur einziehen gelassen. Anschließend wurde überschüssige Lösung ablaufen gelassen bzw. abgetupft. Dann wurde als Entwickler die gleiche Menge einer 4,50 Gew.-%igen wässrigen Natriumsulfidlösung (Merck Nr. 106638) aufgetragen wurde, zur Bildung von Silbersulfid.

[0024] Anschließend wurde wiederum die überschüssige Lösung ablaufen gelassen bzw. abgetupft und sodann zweimal mit isotonischer Kochsalzlösung nachgespült.

[0025] Die so imprägnierten Linsen wurden anschließend gequollen, dampfsterilisiert und verpackt.

Beispiel 2

[0026] Es wurde, wie in Beispiel 1 beschrieben, vorgegangen, wobei jedoch anstatt der Natriumsulfidlösung als Entwickler eine 4,50 Gew.-%ige wässrige Natriumdithionitlösung (Merck Nr. 106507) zur Bildung von Silberdithionit und, durch Reduktion von Ag^+ , elementarem Silber aufgetragen wurde.

Beispiel 3

[0027] Wie Beispiel 1, wobei anstatt der Natriumsulfidlösung als Entwickler eine 4,50 Gew.-%ige Natronlauge (Merck Nr. 106495) zur Bildung von Silberoxid aufgetragen wurde.

Beispiel 4

[0028] Wie Beispiel 1, wobei aber eine 0,425 Gew.-%ige Silbernitratlösung eingesetzt wurde. Bei 30 Sekunden Einwirkung von Silbernitratlösung und 45 Sekunden Einwirkung von Natriumsulfid ergab sich eine kräftig braune Linse, und stufenweise verkürzt auf 1 Sekunde Silbernitratlösung und 1 Sekunde Natriumsulfid immer noch eine leicht braune Linse.

[0029] Wurde diese Silbernitratlösung 10-fach verdünnt (auf 0,0425 Gew.-%), ergaben sich jeweils bei 15, 10 und 5 Sekunden Einwirkung von Silbernitratlösung und entsprechend 15, 10 und 5 Sekunden Natriumsulfid jeweils farblose Linsen.

[0030] Man kann, wie in den Beispielen, die Entwickler getrennt, oder mehrere verschiedene Entwickler im Gemisch einsetzen.

[0031] Zum Vergleich wurde die Wirkung erfindungsgemäß silberimprägnierter und dampfsterilisierter Hydrogel-Kontaktlinsen gegen *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus* im Vergleich zu ansonsten gleichartigen, jedoch nicht silberbehandelten Linsen geprüft.

[0032] Die silberbehandelten und unbehandelten Linsen wurden jeweils in einer Keimsuspension inkubiert. Unmittelbar danach war die jeweilige Keimzahl auf den Linsen nicht unterschiedlich.

[0033] Nach einer sechsstündigen Inkubation in 0,9%iger Natriumchloridlösung bei 25°C war die Keimzahl von *Pseudomonas aeruginosa* um vier Zehnerpotenzen, die von *Staphylococcus aureus* um eine Zehnerpotenz vermindert im Vergleich zu den unbehandelten Linsen. Nach 24 Stunden Lagerzeit war die antimikrobielle Wirkung noch deutlicher: Die Keimzahl von *Pseudomonas aeruginosa* war auf der sil-

berbehandelten Linse um sechs Zehnerpotenzen abgeschwächt, während sich bei *Staphylococcus aureus* eine Verminderung um 1,5 Zehnerpotenzen ergab.

[0034] Es ist aus der Literatur bekannt, dass die Hefe *Candida albicans* eine vergleichbare Empfindlichkeit gegen Silberionen aufweist wie *Pseudomonas aeruginosa*, so dass durch die Silberbehandlung der Kontaktlinsen eine ähnliche Wirkung gegen *Candida albicans* zu erwarten ist wie bei *Pseudomonas aeruginosa*.

Patentansprüche

1. Silberimprägnierte Kontaktlinse, insbesondere Hydrogel-Kontaktlinse, umfassend einen aus einer porösen Matrix gebildeten Linsenkörper **dadurch gekennzeichnet**, dass das Silber in der Matrix zumindest anteilig als Sulfid, Halogenid, Oxid und/oder amorph vorliegt. 15
2. Kontaktlinse nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Silber als Silbersalz, insbesondere Silbernitrat, in die Kontaktlinse eindiffundiert und anschließend mit einer schwefelhaltigen Verbindung, insbesondere Natriumsulfid, als Silbersulfid ausgefällt ist. 20
3. Kontaktlinse nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Silber als Gemisch von Silberoxid, Silbersulfid und reinem Silber vorliegt. 25
4. Kontaktlinse nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Silbersulfidanteil des Silbers in der Linse zumindest 10 Mol-% beträgt. 30
5. Kontaktlinse nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Silber insgesamt in einer die Kontaktlinse nicht sichtbar färbenden Konzentration vorliegt.
6. Kontaktlinse, insbesondere Hydrogel-Kontaktlinse nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie zumindest an ihrer dem Auge zugewandten Seite vollflächig verteilt mit aus einer Lösung ausgefallenem Silber oder einer ausgefallenen Silberverbindung imprägniert ist. 35 40
7. Verfahren zur antimikrobiellen Imprägnierung einer Kontaktlinse, insbesondere einer Hydrogel-Kontaktlinse, mit den Schritten:
 - A) Behandeln der Kontaktlinse mit Silbersalz, insbesondere Silbernitrat, und anschließend 45
 - B) Behandeln der Kontaktlinse mit einer Halogenid- und/oder Schwefel-haltigen Verbindung, unter Ausfällung von Silbersulfid.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass Schritt A) bei einer nicht gequollenen Hydrogel-Kontaktlinse durchgeführt wird. 50
9. Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt A) eine 0,01–0,1 Gew.-%ige Silbernitratlösung verwendet wird.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt A) die Kontaktlinse in eine Silbersalzlösung getaucht wird. 55
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt B) die Kontaktlinse mit Natriumsulfid behandelt wird. 60
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt B) die Kontaktlinse mit Natriumdithionitlösung behandelt wird.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt B) die Kontaktlinse mit Natronlauge behandelt wird. 65